
ONE HEALTH & RISK MANAGEMENT

VOL. 2, ISSUE 2
2021

MEDICAL SCIENCES

VACCINAREA: TRECUT, PREZENT ȘI VIITOR

Ion BERDEU, Diana SPĂTARU, Angela PARASCHIV

Universitatea de Stat de Medicină și Farmacie „Nicolae Testemițanu", Republica Moldova

Autor corespondent: Ion Berdeu, e-mail: ion.berdeu@usmf.md

DOI: 10.38045/ohrm.2021.2.04 CZU: 614.47+615.37

Keywords: *vaccination, new technologies, viral vectors.*

VACCINES: PAST, PRESENT AND FUTURE

Introduction. *Vaccination is now entering the third century of its practice and it is the most important medical intervention that has ever been implemented. Due to vaccines, the incidence of infectious diseases, which have killed hundreds of millions throughout the history has been dramatically reduced and made a substantial contribution to life expectancy. Recently, new technologies have emerged in the development of vaccines that are being implemented in the control of the COVID-19 pandemic. The successful immunoprophylaxis and the better understanding of the immune response mechanisms suggest that vaccination would also help in curing cancer and chronic diseases in the nearest future.*

Material and methods. *There were analyzed 43 scientific articles on both vaccination and its future potential.*

Results. *On 8 May 1980, the World Health Organization certified that smallpox had been eradicated globally. For the first time in history, the humankind defeated a disease. It was certainly the greatest medical achievement of the twentieth century. Recently, however, new technologies have emerged in the development of vaccines, based on mRNA, viral vectors and other technologies.*

Conclusions. *Vaccines are the most important medical achievement ever made with a great impact in eradicating and controlling emerging and re-emerging infectious diseases.*

Cuvinte cheie: *vaccinare, tehnologii noi, vectori virali.*

Introducere. *Vaccinarea intră acum în cel de-al treilea secol al utilizării sale și constituie cea mai importantă intervenție medicală care a fost implementată vreodată. Datorită vaccinurilor, s-a redus dramatic incidența bolilor infecțioase, responsabile, de-a lungul istoriei, de moartea a sute de milioane de oameni, având contribuit substanțial la creșterea speranței de viață. În ultimul timp au apărut și noi tehnologii în dezvoltarea vaccinurilor, care sunt implementate și în controlul pandemiei COVID-19. Succesele imunoprofilaxiei și conștientizarea sporită a mecanismelor sistemului imun sugerează că, în viitorul apropiat, vaccinarea ar putea, de asemenea, să combată cancerul și bolile cronice.*

Material și metode*. Au fost analizate 43 de articole științifice cu privire la vaccinare și la eventualul potențial al vaccinurilor.*

Rezultate. *La 8 mai 1980, Organizația Mondială a Sănătății a confirmat că variola a fost eradicată la nivel global. Pentru prima dată în istorie, omenirea cucerise o boală. A fost cu siguranță cea mai mare realizare a medicinei din secolul al XX-lea. În ultimul timp însă au apărut și noi tehnologii în dezvoltarea vaccinurilor, bazate pe ARNm, vectori virali și pe alte tehnologii.*

Concluzii. *Vaccinurile reprezintă cea mai importantă realizare a medicinei din toate timpurile, având un impact deosebit în eradicarea și în controlul maladiilor infecțioase emergente și reemergente.*

INTRODUCERE

Vaccinarea intră acum în cel de-al treilea secol al utilizării sale și este cea mai importantă intervenție medicală care a fost implementată vreodată. Studii recente raportează că, până acum, vaccinurile au prevenit peste 100 de milioane de cazuri de boală numai în Statele Unite (1) și în fiecare an acestea previn 2,5 milioane de decese în întreaga lume, ceea ce echivalează cu prevenirea a aproximativ 7.000 de decese în fiecare zi (2). În pofida vârstei, știința vaccinurilor este în prezent lideră în ceea ce privește introducerea de tehnologii inovatoare. Vaccinarea are potențialul de a deveni unul dintre cele mai importante instrumente pentru menținerea bunăstării generațiilor umane prezente și viitoare (3). Primul raport despre utilizarea imunizării pentru a proteja indivizii de o boală contagioasă provine din China, aproximativ din secolul al X-lea (4). Aici, pustulele de la persoane care au suportat o forma ușoară de variolă erau uscate și introduse în cavitatea nazală a persoanelor neinfectate sau erau inoculate prin scarificarea pielii pentru a le infecta în mod deliberat cu o formă mai puțin severă a bolii, astfel încât să le protejeze de viitoarele expuneri. Această practică, cunoscută sub numele de „variolare", termen provenit din descrierea latină a bolii ca *varius* (care înseamnă „reperat"), a fost folosită și în Africa și a devenit din ce în ce mai populară în Europa în secolul al XVIII-lea, într-o perioadă în care variola provoca jumătate de milion de decese în fiecare an (5).

Ipoteza studiului: Vaccinarea populației a condus atât la eradicarea completă a variolei, cât și la eradicarea aproape completă și ținerea sub control a altor maladii și reprezintă un domeniu care va permite în viitor prevenirea cancerului și a maladiilor cronice.

MATERIAL ȘI METODE

Reviul literaturii. A fost realizată o analiză a surselor informaționale de pe Internet utilizând baza de date PubMed, Google, prin aplicarea următoarelor cuvinte cheie: vaccinuri, tehnologii noi, covid-19, ARNm, vectori virali. Bibliografia finală a inclus 43 de referințe.

REZULTATE

La 8 mai 1980, Organizația Mondială a Sănătății a confirmat că variola a fost eradicată la nivel global. Pentru prima dată în istorie, omenirea cucerise o boală. A fost cu siguranță cea mai mare realizare a medicinei din secolul al XX-lea (6).

Istoria vaccinurilor confirmă faptul că ele au reprezentat intervenția medicală cu cel mai mare impact benefic asupra sănătății și longevității umane. Vaccinurile au redus dramatic incidența bolilor infecțioase, care au ucis de-a lungul timpului sute de milioane de oameni și au contribuit substanțial la creșterea speranței de viață care, în secolul trecut, în țările dezvoltate a crescut de la 47 la 80 de ani. În ultimii 30 de ani, îmbunătățirile în conștientizarea rolului pe care îl prezintă imunologia progresul tehnologic cu privire la ADN-ul recombinant, tehnologia de conjugare genomică, a permis elaborarea unor vaccinuri împotriva bolilor, care nu au putut fi obținute anterior de tehnologiile convenționale de vaccinare. În cele din urmă, tehnologiile noi, mai puternice, inclusiv adjuvanții proiectați rațional și biologia sistemelor, oferă posibilitatea unor vaccinuri noi, mai eficiente, care să permită un control mai bun al bolilor existente și să extindă beneficiile vaccinării atât în combaterea bolilor infecțioase, cât și a bolilor netransmisibile apărute recent (7, 8, 9).

Contribuțiile-cheie aduse de vaccinare includ eradicarea variolei de pe planeta noastră, eliminarea aproape completă a poliomielitei și o scădere cu peste 95% a incidenței unor boli, precum difteria, tetanosul, tusea convulsivă, rujeola, oreionul și rubeola. Mai nou, vaccinurile împotriva hepatitei A, hepatitei B, *Haemophilus influenzae* tip b și pneumococ au redus și mai mult mortalitatea cauzată de bolile infecțioase (10).

Debutul epocii de aur a vaccinurilor a fost marcat de Pasteur, Koch, Ramon și Mérieux, care au stabilit teoria germenilor și au elaborat vaccinuri bazate pe agenți patogeni vii atenuați sau inactivați și pe toxine inactivate (toxoizi). Aceste vaccinuri protejau populația împotriva rabiei, difteriei, tetanosului, tusei convulsive și a tuberculozei la sugari. Ulterior epoca de aur a vaccinurilor a continuat cu inovația în tehnologiile de cultură celulară din a doua jumătate a secolului XX. „Revoluția culturii celulare" a permis obținerea de vaccinuri inactivate, eficiente pentru prevenirea *poliomielitei* (IPV), a *hepatitei A* și vaccinurilor vii atenuate împotriva *poliomielitei (OPV), oreionului, rubeolei, rujeolei (MMR), rotavirusului și varicelei*.

Progresele în microbiologie au condus la dezvoltarea vaccinurilor polizaharidice împotriva unor tulpini de pneumococ și de meningococ. Cu toate

acestea, vaccinurile respective nu au fost eficiente la copii. Pentru a îmbunătăți imunogenitatea, polizaharidele antigenice, care induc în primul rând un răspuns imun dependent de celulele B, au fost legate covalent de proteinele purtătoare, asigurând astfel activarea celulelor T helper. Vaccinurile glicoconjugate rezultate au indus un răspuns mai bun de anticorpi și au fost eficiente la toate grupele de vârstă. Astăzi sunt disponibile vaccinuri glicoconjugate foarte eficiente pentru *Haemophilus influenzae*, *pneumococ* și *meningococul de tip A, C, W și Y*. *Virusul hepatitei B (VHB)* și *papilomavirusul uman (HPV)* nu pot fi cultivate cu ușurință *in vitro* pentru producerea vaccinului și vaccinul HBV de prima generație a constat din antigen de suprafață HBV purificat, din sângele donatorilor infectați. Progresele în biologia moleculară au permis perfecționarea vaccinului împotriva VHB și, mai recent, dezvoltarea unui nou vaccin, care previne HPV. Ambele vaccinuri sunt fabricate din antigene proteice recombinante purificate, care formează o particulă virală neinfecțioasă (VLP). În ultimul deceniu, progresele în genetică au contribuit, de asemenea, la dezvoltarea vaccinului împotriva *HPV*. Spre deosebire de ceilalți meningococi, *Neisseria meningitidis* tip B (MenB) este acoperită de o polizaharidă capsulară, similară polizaharidei prezente în țesuturile umane și, prin urmare, slab imunogenă. Ca urmare, polizaharida capsulară MenB nu poate fi utilizată într-un vaccin glicoconjugat, spre deosebire de acea care s-a dovedit a fi eficientă pentru tipurile A, C, W și Y (11).

Elaborarea unui vaccin pe bază de proteine recombinante a fost, de asemenea, o provocare, din cauza variației antigenice extreme, observate în tulpinile MenB circulante. Problema a fost rezolvată printr-o selecție rațională a antigenelor, pe baza informațiilor genomice, numită „vaccinologie inversă"(12) Prin acest proces, trei antigene protective, care sunt comune mai multor tulpini MenB, au fost exprimate ca proteine recombinate și combinate cu o membrană exterioară veziculară MenB (OMV), rezultând primul vaccin universal împotriva *meningococului de tip B* (12) Toate vaccinurile descrise mai sus sunt administrate persoanelor sănătoase pentru a preveni infecțiile. În plus, unele vaccinuri previn cancerul asociat cu infecția cronică, *HPV și VHB* (13, 14).

O situație oarecum extremă este în cazul vaccinurilor gripale sezoniere (un virus care se modifică rapid), care, deși sunt multivalente, trebuie să fie reamenajate în fiecare an, încorporând antigeni de suprafață gripali ai variantelor de virus circulante prevăzute. În plus, se crede că majoritatea vaccinurilor autorizate previn infecțiile prin generarea de anticorpi neutralizanți sau opsonizanți. Cu toate acestea, există o contribuție crucială a celulelor T. De exemplu, celulele T helper contribuie la activarea eficientă a celulelor B, influențează comutarea izotipică a anticorpilor și activarea celulelor-țintă (macrofage, neutrofile și eozinofile). De exemplu, inducerea diferențiată a celulelor Th1/Th17, în comparație cu celulele Th2, asigură o protecție îmbunătățită în cazul vaccinurilor bacteriene cu celule întregi, cum ar fi pertussis (15). De asemenea, s-a demonstrat că o contribuție directă asupra imunității celulare o prezintă celulele T citotoxice CD8 și CD4, utilizate în vaccinurile vii atenuate. Tehnologiile convenționale au avut un succes limitat în prevenirea infecțiilor, care sunt controlate, în special, de celulele T, cum ar fi tuberculoza. Provocarea pentru viitor este și mai mare, deoarece unele infecții, cauzate de agenți patogeni foarte variați, nu vor putea fi prevenite doar de anticorpi și vor necesita combinația corectă și calitatea răspunsurilor imune umorale și celulare (16).

În ultimul timp însă au apărut și tehnologii noi în dezvoltarea vaccinurilor. De exemplu, în ultimul deceniu, inovația tehnologică majoră și investițiile în cercetare au permis ca ARNm să devină un instrument terapeutic promițător în domeniul dezvoltării vaccinurilor și al terapiei de substituție a proteinelor. Utilizarea ARNm are mai multe caracteristici benefice, în comparație cu vaccinurile bazate pe virus subunitar, omorât și viu atenuat, precum și cu vaccinurile pe bază de ADN. În primul rând, un beneficiu este siguranța: deoarece ARNm este o platformă neinfecțioasă, care nu se integrează în genom, nu există un risc potențial de infecție sau de mutageneză inserțională. În plus, ARNm este degradat de procese celulare normale, iar timpul său de înjumătățire *in vivo* poate fi reglat prin utilizarea diferitelor modificări și metode de livrare (17-20).

Domeniul vaccinurilor ARNm se dezvoltă extrem de rapid; în ultimii ani s-au acumulat un număr considerabil de date preclinice și au fost inițiate mai multe studii clinice . Datele sugerează că vaccinurile ARNm au potențialul de a răspunde multor dintre provocările vizând dezvoltarea vaccinurilor atât pentru bolile infecțioase, cât și pentru cancer. Diverse platforme de vaccinuri ARNm au

fost dezvoltate și validate în ultimii ani în cadrul studiilor de imunogenitate și eficacitate. Ingineria secvențierii ARN a făcut ca ARNm sintetic să fie mai translabil decât oricând. S-au dezvoltat purtători de ARN extrem de eficienți și netoxici care, în unele cazuri, permit exprimarea prelungită a antigenului *in vivo*. Unele potențiale vaccinuri conțin adjuvanți noi, în timp ce altele provoacă răspunsuri puternice, în absența adjuvanților cunoscuți (21). De exemplu, pentru a produce vaccinuri împotriva COVID-19 sunt utilizate mai multe abordări, inclusiv vectori pe bază de acid nucleic, virusuri inactivate sau atenuate vii, proteine recombinante și particule asemănătoare virusului (22). Însă vaccinurile pe bază de ARNm sunt foarte ușor de dezvoltat. O genă complet sintetică este clonată într-un vector plasmidic, care este apoi utilizat ca șablon pentru sinteza *in vitro* a vaccinului ARN (23). Există două tipuri de vaccinuri ARN: cele care codifică numai antigenul și cele care codifică atât antigenul, cât și componentele enzimatice necesare pentru replicarea codului ARN după vaccinare (ARN autoamplificat)(24). Având în vedere că vaccinurile cu ARN sunt pe deplin sintetice și nu au nevoie de o fază biologică, s-a reușit să se ajungă la studii clinice într-un timp record, de 66 de zile, trecându-se de la faza I la faza II din studiile clinice în mai puțin de 5 luni (25) și înregistrându-se date promițătoare de imunogenitate și eficacitate la oameni în 10 luni (26, 27).

Astăzi, vaccinurile cu ARN se numără printre cele mai promițătoare și, foarte probabil, vor fi una dintre cele mai importante platforme ale viitorului. Necesitatea de de a face față problemelor generate de COVID-19 în regim de urgență ne obligă să dăm curs unei oportunități fără precedent: aceleia de a accelera această tehnologie și maturarea ei, prin depășire de câțiva ani (28). Pentru a produce vaccinuri se utilizează și tehnici bazate pe vectori virali. Însă, în cazul vectorilor virali, gena sintetică, care codifică proteina spike a coronavirusului, este inserată într-unul din multele virusuri care au fost, de obicei, proiectate astfel încât să nu se poată replica în gazda umană. Virusul este apoi crescut pe culturi celulare și este utilizat pentru a elibera gena sintetică în timpul vaccinării. Există multe virusuri care pot fi utilizate în acest scop. Cele mai frecvente sunt adenovirusurile (adenovirusul cimpanzeului, adenovirusurile umane 5 și 26), virusul rujeolic, virusul vaccinia Ankara modificat, virusul stomatitei veziculare (VSV), citomegalovirusul (CMV) și altele (29, 30).

Până la pandemia COVID-19, singurele vaccinuri licențiate, bazate pe vectori virali, erau vaccinurile Ebola pe bază de VSV și de adenovirusul uman 26. De asemenea, este important să subliniem că imunitatea vectorială este o problemă ce ține de vectorii virali și bacterieni. Folosirea ca booster a aceluiași vector are limitări, iar acest lucru ar putea avea un impact, în cazul utilizării aceluiași vector pentru un agent patogen diferit, o problemă care ar trebui luată în calcul cu multă atenție (28). Răspunsul la pandemia Covid-19 este un prim exemplu relevant de viteza cu care se pot concepe acum noi vaccinuri. Până în momentul în care OMS a declarat Covid-19 pandemie, pe 11 martie 2020, cel puțin 37 de grupuri de la diverse companii de biotehnologie și instituții academice lucrau asupra vaccinurilor candidate, care includ un virus viu atenuat, inactivat, ADN, ARN mesager, vector viral și a vaccinurilor pe bază de proteine spike. La mai puțin de 1 an, primele studii privind eficacitatea vaccinului împotriva Covid-19 au fost finalizate, iar primele vaccinuri sunt autorizate pentru utilizare de urgență (31).

Pentru a testa vaccinul BNT162b2 (Vaccinul Pfizer-BioNTech COVID-19), bazat pe tehnologia ARNm, un total de 43.548 de participanți au fost incluși într-un studiu clinic randomizat, dintre care 43.448 au primit următoarele preparate: 21.720 – BNT162b2 și 21.728 – placebo. Au existat 8 cazuri de Covid-19, cu debut la cel puțin 7 zile, după a doua doză, în rândul participanților cărora li s-a administrat BNT162b2 și 162 de cazuri în rândul celor cărora li s-a administrat placebo; a fost stabilit că BNT162b2 are o eficiență de 95% în prevenirea Covid-19 (CI 95%, 90,3-97,6). O eficacitatea similară a vaccinului (în general 90-100%) a fost observată la toate subgrupurile definite, în funcție de vârstă, sex, rasă, etnie, indicele de masă corporală și prezența comorbidităților existente. Dintre 10 cazuri de Covid-19 sever, cu debut după prima doză, 9 au apărut la pacienții cărora li s-a administrat placebo și 1 la cei care au luat BNT162b2. Reacțiile adverse ale BNT162b2 au fost: dureri pe termen scurt, ușoare până la moderate, la locul injectării, oboseală și cefalee. Incidența evenimentelor adverse grave a fost scăzută și a fost similară atât în grupurile cu vaccin, cât și cu placebo (32).

Un alt vaccin, mRNA-1273, contra COVID-19, bazat de asemenea pe tehnologia ARNm este cel elaborat de compania Moderna. În studiul respectiv au fost incluși 30.420 de voluntari, care au fost repartizați aleatoriu într-un raport 1:1, pentru a primi fie vaccin, fie placebo (15.210 participanți în fiecare grup). Mai mult de 96% dintre participanți au primit ambele injecții și 2,2% au prezentat dovezi (serologice, virologice sau ambele) ale infecției cu SARS-CoV-2 la momentul inițial. Maladia simptomatică Covid-19 a fost confirmată la 185 de participanți din grupul placebo și la 11 participanți din grupul mRNA-1273, eficacitatea vaccinului a fost de 94,1% (CI 95%, 89,3-96,8%; P<0,001). Eficacitatea a fost similară și în cadrul analizelor secundare-cheie, inclusiv evaluarea la 14 zile după prima doză, analizele care au inclus participanți care au prezentat dovezi ale infecției cu SARS-CoV-2 la momentul inițial și analize la participanții cu vârsta de 65 de ani sau peste. Maladia Covid-19 severă a apărut la 30 de participanți, cu 1 deces; toți cei 30 erau în grupul placebo. Vaccinul respectiv a prezentat o reactogenitate moderată, tranzitorie după vaccinare și a apărut mai frecvent în grupul mRNA-1273. Evenimentele adverse grave au fost rare, iar incidența a fost similară în cele două grupuri (33).

În timpul pandemiei actuale COVID-19, au fost elaborate și testate vaccinuri bazate pe vectori virali, precum vaccinul ChAdOx 1 nCoV-19, produs de compania AstraZeneca și Gam-COVID-Vac (Sputnik V), produs de către Institul Gamaleya.

Pentru testarea vaccinului ChAdOx1 nCoV-19, în perioada 23 aprilie – 4 noiembrie 2020, au fost înscriși 23 848 de participanți (7548 în Marea Britanie, 4088 în Brazilia) și 11 636 de voluntari au fost incluși în analiza interimară a eficacității primare. La participanții cărora li s-au administrat două doze standard, eficacitatea vaccinului a fost de 62,1%, iar la voluntarii care au primit o doză mică, urmată de o doză standard, eficacitatea a fost de 90,0%. Eficacitatea globală a vaccinului în ambele grupuri a fost de 70,4%. Peste 21 de zile după prima doză, au existat zece persoane spitalizate cu COVID-19, toate din lotul de control; două persoane au dezvoltat COVID-19 formă severă, inclusiv s-a înregistrat un deces. Pe parcursul studiului, 175 evenimente adverse severe au apărut la 168 de participanți: 84 evenimente în cadrul grupului ChAdOx1 nCoV-19 și 91 în grupul de control. Trei evenimente au fost clasificate ca fiind posibil legate de vaccinare: unul în grupul ChAdOx1 nCoV-19, unul în grupul de control și un participant care a rămas mascat (34).

Testarea vaccinului Gam-COVID-Vac s-a efectuat în perioada 7 septembrie - 24 noiembrie 2020, 21 977 adulți au fost repartizați aleatoriu în grupul de vaccinare (n = 16 501) sau în grupul placebo (n = 5476) Circa 19 866 au primit două doze de vaccin sau placebo și au fost incluși în analiza rezultatului primar. De la 21 de zile după prima doză de vaccin (ziua dozei 2), 16 (0,1%) din 14 964 participanți în grupul de vaccinare și 62 (1,3%) din 4902 din grupul placebo au fost confirmați cu COVID-19; eficacitatea vaccinului a fost de 91,6% (CI 95% 85,6-95,2). Cele mai multe evenimente adverse raportate au fost de gradul 1 (7485 [94,0%] din 7966 evenimente totale), iar 45 (0,3%) din 16427 participanți din grupul de vaccinare și 23 (0,4%) din 5435 participanți din grupul placebo au avut evenimente adverse grave; niciunul nu a fost considerat asociat cu vaccinarea, confirmarea fiind din partea comitetului independent de monitorizare a datelor. Au fost raportate patru decese în timpul studiului (trei [<0,1%] din 16 427 participanți din grupul de vaccin și unul [<0,1%] din 5435 voluntari din grupul placebo), dintre care niciunul nu a fost asociat cu vaccinul. Această analiză intermediară a studiului de fază 3 al Gam-COVID-Vac a demonstrat o eficacitate, de 91,6% împotriva COVID-19, fiind bine tolerat într-o cohortă mare (35).

Vaccinologia inversă, proiectarea bazată pe structuri, biologia sintetică și adjuvanții sunt instrumentele pe care le avem astăzi pentru a proiecta vaccinuri, care pot fi administrate ca antigeni purificați sau prin ARN și vectori virali. Pandemia COVID-19 a accelerat maturarea tehnologiei ARN și a vectorilor virali cu cel puțin un deceniu, făcând aceste noi platforme disponibile nu numai pentru infecțiile emergente, ci și pentru celelalte priorități de sănătate, cum ar fi rezistența antimicrobiană (RAM), infecțiile cronice și cancerul, cu care omenirea va trebui să se confrunte imediat ce amenințarea COVID-19 va dispărea (28).

Un exemplu elocvent în acest context, îl prezintă bacteriile rezistente la antibiotice și cele responsabile de infecții recurente. Rezistența antimicrobiană este o pandemie care evoluează lent, având consecințe predictibil catastrofale pentru sănăta-

te și economie în următorii 10-20 de ani (36). Vaccinurile pot ajuta la combaterea rezistenței antimicrobiene (37). Avem nevoie urgent de vaccinuri împotriva *Escherichia coli, Staphylococcus aureus, Clostridium, Klebsiella pneumoniae, Pseudomonas aeruginosa, Neisseria gonorrhoeae, Salmonella typhi, Shigella, Acinetobacter baumannii, Enterococcus faecium și Campylobacterium.* Vaccinurile experimentale împotriva unora dintre acești agenți patogeni se bazează pe proteine sau pe polizaharide, care induc un răspuns normal sau scăzut la prima vaccinare, atunci când sunt testate pe șoareci, urmate de un răspuns mai bun la a doua și a treia vaccinare. Cu toate acestea, când voluntarii adulți au fost imunizați cu aceleași vaccinuri, s-a observat un răspuns puternic deja după prima imunizare, fără răspuns crescut la a doua vaccinare (cel puțin pe termen scurt). Principalul motiv pentru aceasta este că voluntarii adulți au fost deja colonizați de aceste bacterii sau de bacteriile înrudite lor și au deja celule B și T de memorie, care le recunosc și răspund la vaccinare. În acest context, adjuvanții nu au reușit să mărească răspunsul anticorpilor. Astfel că, în majoritatea cazurilor, se face alegerea de a dezvolta un vaccin cu o singură doză, fără adjuvant (38). Cu toate acestea, nu suntem siguri dacă aceasta este alegerea corectă pentru protecția pe termen lung, iar unele dintre vaccinuri nu au reușit să îndeplinească nici măcar obiectivul principal de eficacitate (39). Deși nu înțelegem încă pe deplin mecanismele de sistem imunitar, avem suficiente tehnologii și cunoștințe empirice pentru a dezvolta noi vaccinuri pentru rezistența antimicrobiană. În mod similar, avem suficiente cunoștințe pentru a dezvolta vaccinuri pentru unele boli virale, cum ar fi virusul sincițial respirator, Dengue și virusul Zika, chiar și pentru adulți și vârstnici, la care sistemul imunitar deja a fost antrenat de infecțiile naturale (28).

Dificultatea de a obține vaccinuri crește atunci când sistemul imunitar nu numai că a fost deja expus la agentul patogen, dar, într-o anumită măsură, a și fost deja învins de acesta. Sistemul imunitar nu a reușit să elimine agentul patogen, care a produs o infecție cronică pe tot parcursul vieții. În unele cazuri, odată instalate infecțiile cronice, sistemul imunitar este în continuare capabil să suprime agentul patogen pentru majoritatea timpului. Acesta este cazul pentru *virusurile herpetice (zoster, HSV1 și HSV2, EBV și CMV)* și pentru bacterii precum *Mycobacterium tuberculosis*. Agentul patogen declanșează o infecție latentă și persistă în organism, fără a provoca maladia. Cu toate acestea, din cauza infecțiilor concomitente, a tratamentelor medicamentoase imunosupresoare sau a îmbătrânirii, sistemul imunitar slăbește, iar agentul patogen preia controlul, provocând maladii. Până acum câțiva ani, nu am avut niciun exemplu de vaccin de succes împotriva infecțiilor cronice. Au fost necesari 20 de ani de cercetare pentru a începe să cucerim unele dintre ele. Primul pas în această direcție a fost licențierea vaccinului viu atenuat împotriva herpesului zoster în 2006 (40). Deși acest vaccin nu a reușit eliminarea infecției cronice, a fost apt să țină virusul suprimat și să evite reactivarea în 60% dintre cazuri. Recent, un nou vaccin, compus dintr-un antigen proteic și adjuvantul puternic AS01 (un lipozom care conține un agonist TLR4 și o saponină), a demonstrat o eficacitate de 97% împotriva herpesului zoster (41). Acest lucru a fost urmat de rezultate încurajatoare împotriva tuberculozei, unde combinația dintre un antigen proteic și adjuvantul AS01 a fost capabilă să prevină reactivarea și boala la 50% dintre persoanele infectate cronic (42).

Vaccinurile de succes împotriva herpesului zoster și rezultatele încurajatoare împotriva tuberculozei reprezintă o etapă incredibilă în istoria vaccinării, deoarece, pentru prima dată, am reușit să realizăm vaccinuri eficiente împotriva infecțiilor cronice (28).

Există cazuri în care sistemul imunitar a fost expus agenților patogeni și a fost complet învins. Ca exemple servesc infecțiile cronice, cum ar fi HIV, papiloma virus, virusul hepatitei C (VHC), virusul hepatitei B (VHB) și cancerul, în care sistemul imunitar nu este capabil să controleze agentul patogen sau celulele canceroase, care continuă să se replice pentru totdeauna. Până în prezent, nu s-a reușit obținerea unor vaccinuri de succes împotriva acestor boli și nu există încă suficiente cunoștințe în domeniu pentru a le realiza. Cu toate acestea, nu suntem lipsiți de speranță, deoarece progresul înregistrat de imunoterapie în domeniul cancerului a arătat că sistemul imunitar învins este caracterizat de celule T reglatoare inactive, care pot fi activate folosind anticorpi împotriva inhibitorilor punctului de control, eliminând constrângerile impuse asupra sistemului imun (43).

DISCUȚII

Istoria confirmă faptul că vaccinurile au fost intervenția medicală cu cel mai mare impact benefic asupra sănătății și longevității umane. Tehnologiile noi, emergente, perfecționate, inclusiv adjuvanți proiectați rațional și biologia sistemelor, deschid calea unor vaccinuri noi, avansate, care să permită un control mai eficient al bolilor existente și să extindă beneficiile vaccinării și asupra atât a bolilor infecțioase, cât și a bolilor netransmisibile, recent apărute (7 – 9).

Prima perioadă în epocă de aur a vaccinurilor a început atunci când Pasteur, Koch, Ramon și Mérieux au stabilit teoria germenilor și au dezvoltat vaccinuri bazate pe agenți patogeni vii, atenuați sau inactivați și pe toxine inactivate (toxoizi). Aceste vaccinuri protejau populația împotriva rabiei, difteriei, tetanosului, tusei convulsive și a tuberculozei la sugari. A doua perioadă în epocă de aur a vaccinurilor se datorează inovației în tehnologiile de cultură celulară, din a doua jumătate a secolului XX. În ultimul deceniu, progresele în genetică au contribuit, de asemenea, la dezvoltarea vaccinului împotriva HPV, *Neisseria meningitidis* tip B (MenB) și a altor infecții (11).

În ultimul timp au apărut și alte noi tehnologii de dezvoltare a vaccinurilor. De exemplu, domeniul vaccinurilor ARNm se dezvoltă extrem de rapid; în ultimii ani s-au acumulat un număr impunător de date preclinice și au fost inițiate mai multe studii clinice. Datele sugerează că vaccinurile ARNm au posibilitatea de a răspunde multor dintre provocările apărute în sfera dezvoltării vaccinurilor atât pentru bolile infecțioase, cât și pentru cancer. S-au dezvoltat purtători de ARN extrem de eficienți și netoxici care, în unele cazuri, permit exprimarea prelungită a antigenului *in vivo* (21).

Un alt domeniu al vaccinării îl reprezintă vaccinurile de succes împotriva herpesului zoster și rezultatele încurajatoare împotriva tuberculozei, care reprezintă o etapă incredibilă în istoria vaccinării, deoarece, pentru prima dată, s-a reușit realizarea unor vaccinuri eficiente împotriva infecțiilor cronice (28).

CONCLUZII

1. Vaccinurile au contribuit la eradicarea variolei de pe planeta noastră, eliminarea aproape completă a poliomielitei și o scădere cu peste 95% a incidenței unor boli precum: difteria, tetanosul, tusea convulsivă, rujeola, oreionul și rubeola.
2. Mai recent, vaccinurile împotriva *hepatitei A, hepatitei B, Haemophilus influenzae tip b și pneumococ* au scăzut și mai mult mortalitatea cauzată de bolile infecțioase.
3. Vaccinurile au redus dramatic incidența bolilor infecțioase, responsabile, de-a lungul timpului, de moartea a sute de milioane de oameni, contribuind substanțial la sporirea la speranței de viață care, în secolul trecut, în țările dezvoltate a crescut de la 47 la 80 ani.
4. În ultimii 30 de ani, îmbunătățirile în domeniul conștientizarea rolului pe care îl prezintă imunologia și progresul tehnologic cu privire la ADN-ul recombinant, tehnologia de conjugare și cea genomică, au asigurat elaborarea vaccinurilor împotriva bolilor, care nu au putut fi obținute anterior de tehnologiile convenționale de vaccinare.
5. Succesul imunoterapiei în domeniul cancerului și nivelul sporit de conștientizare a mecanismelor sistemului imun ne permit să susținem că, în viitorul apropiat, vaccinarea ar putea, de asemenea, să prevină cancerul și bolile cronice.

CONFLICT DE INTERESE

Autorii declară că nu există conflicte de interese financiare sau nefinanciare.

REFERINȚE

1. van Panhuis WG, Grefenstette J, Jung SY, Chok NS, Cross A, Eng H, et al. Contagious Diseases in the United States from 1888 to the Present. *N Engl J Med*. 2013;369(22):2152-8.
2. Global Vaccine Action Plan. *Vaccine*. 2013;31:B5-31.
3. De Gregorio E, Rappuoli R. From empiricism to rational design: A personal perspective of the evolution of vaccine development. *Nature Reviews Immunology*. 2014;4:505-14.
4. Needham J. *China and the origins of immunology*. 1980.
5. Bernoulli D, Blower S. An attempt at a new analysis of the mortality caused by smallpox and of the

advantages of inoculation to prevent it. *Rev Med Virol*. 2004;14(5):275-88.
6. Rosengard AM. Smallpox: the fight to eradicate a global scourge. *J Clin Invest*. 2003;112(12):1775-1775.
7. Rappuoli R, Pizza M, Del Giudice G, De Gregorio E. Vaccines, new opportunities for a new society. *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America.* 2014;111:12288-93.
8. Pulendran B. Systems vaccinology: Probing humanity's diverse immune systems with vaccines. *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America.* 2014;111:12300-6.
9. Maisonneuve C, Bertholet S, Philpott DJ, De Gregorio E. Unleashing the potential of NOD- and toll-like agonists as vaccine adjuvants. *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America.* 2014;111:12294-9.
10. Rappuoli R, Mandl CW, Black S, De Gregorio E. Vaccines for the twenty-first century society. *Nature Reviews Immunology*. 2011;11:865-72.
11. Pace D. MenACWY-CRM, a novel quadrivalent glycoconjugate vaccine against Neisseria meningitidis for the prevention of meningococcal infection. *Current Opinion in Molecular Therapeutics*. 2009;11:692-706.
12. Pizza M, Scarlato V, Masignani V, Giuliani MM, Aricò B, Comanducci M, et al. Identification of vaccine candidates against serogroup B meningococcus by whole-genome sequencing. *Science (80-)*. 2000;287(5459):1816-20.
13. Pineau P, Tiollais P. La vaccination atout majeur dans la lutte contre le cancer du foie induit par le virus de l'hépatite B. *Pathologie Biologie*. 2010;58:444-53.
14. Romanowski B. Long term protection against cervical infection with the human papillomavirus: Review of currently available vaccines. *Human Vaccines*. 2011;7:161-9.
15. Ross PJ, Sutton CE, Higgins S, Allen AC, Walsh K, Misiak A, et al. Relative Contribution of Th1 and Th17 Cells in Adaptive Immunity to Bordetella pertussis: Towards the Rational Design of an Improved Acellular Pertussis Vaccine. *PLoS Pathog*. 2013;9(4).
16. Delany I, Rappuoli R, De Gregorio E. Vaccines for the 21st century. *EMBO Mol Med*. 2014;6(6):708-20.
17. Karikó K, Muramatsu H, Welsh FA, Ludwig J, Kato H, Akira S, et al. Incorporation of pseudouridine into mRNA yields superior nonimmunogenic vector with increased translational capacity and biological stability. *Mol Ther.* 2008;16(11):1833-40.
18. Kauffman KJ, Webber MJ, Anderson DG. Materials for non-viral intracellular delivery of messenger RNA therapeutics. *J Control Release*. 2016; 240:227-34.
19. Guan S, Rosenecker J. Nanotechnologies in delivery of mRNA therapeutics using nonviral vector-based delivery systems. *Gene Therapy*. 2017; 24:133-43.
20. Thess A, Grund S, Mui BL, Hope MJ, Baumhof P, Fotin-Mleczek M, et al. Sequence-engineered mRNA Without Chemical Nucleoside Modifications Enables an Effective Protein Therapy in Large Animals. *Mol Ther*. 2015;23(9):1456-64.
21. Pardi N, Hogan MJ, Porter FW, Weissman D. mRNA vaccines-a new era in vaccinology. *Nature Reviews Drug Discovery*. 2018;17:261-79.
22. Krammer F. SARS-CoV-2 vaccines in development. *Nature.* 2020;586:516-27.
23. Maruggi G, Zhang C, Li J, Ulmer JB, Yu D. mRNA as a Transformative Technology for Vaccine Development to Control Infectious Diseases. *Molecular Therapy*. 2019;27:757-72.
24. Geall AJ, Verma A, Otten GR, Shaw CA, Hekele A, Banerjee K, et al. Nonviral delivery of self-amplifying RNA vaccines. *Proc Natl Acad Sci U S A*. 2012;109(36):14604-9.
25. Jackson LA, Anderson EJ, Rouphael NG, Roberts PC, Makhene M, Coler RN, et al. An mRNA Vaccine against SARS-CoV-2 — Preliminary Report. *N Engl J Med*. 2020;383(20):1920-31.
26. Sahin U, Muik A, Derhovanessian E, Vogler I, Kranz LM, Vormehr M, et al. COVID-19 vaccine BNT162b1 elicits human antibody and TH1 T cell responses. *Nature*. 2020;586(7830):594-9. doi:10.1038/s41586-020-2814-7
27. Anderson EJ, Rouphael NG, Widge AT, Jackson LA, Roberts PC, Makhene M, et al. Safety and Immunogenicity of SARS-CoV-2 mRNA-1273 Vaccine in Older Adults. *N Engl J Med*. 2020;383(25):2427-38.
28. Rappuoli R, de Gregorio E, Giudice G Del, Phogat S, Pecetta S, Pizza M, et al. Vaccinology in the post−COVID-19 era. *Proc Natl Acad Sci U S A*. 2021;118(3). doi:10.1073/pnas.2020368118
29. Bloom DE, Black S, Rappuoli R. Emerging infectious diseases: A proactive approach. Vol. 114, *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America*. 2017; 114:4055-9.
30. Folegatti PM, Ewer KJ, Aley PK, Angus B, Becker S, Belij-Rammerstorfer S, et al. Safety and immunogenicity of the ChAdOx1 nCoV-19 vaccine against SARS-CoV-2: a preliminary report of a phase 1/2, single-blind, randomised controlled trial. *Lancet*. 2020;396(10249):467-78.
31. Gerberding JL, Haynes BF. Vaccine Innovations - Past and Future. *N Engl J Med*. 2021;384(5):393-6. doi:10.1056/NEJMp2029466
32. Polack FP, Thomas SJ, Kitchin N, Absalon J, Gurtman A, Lockhart S, et al. Safety and Efficacy of the BNT162b2 mRNA Covid-19 Vaccine. *N Engl J Med*. 2020;383(27):2603-15. doi:10.1056/NEJMoa2034577

33. Baden LR, El Sahly HM, Essink B, Kotloff K, Frey S, Novak R, et al. Efficacy and Safety of the mRNA-1273 SARS-CoV-2 Vaccine. *N Engl J Med*. 2021;384(5):403-16. doi:10.1056/NEJMoa2035389
34. Voysey M, Ann S, Clemens C, Madhi SA, Weckx LY, Folegatti PM, et al. Safety and efficacy of the ChAdOx1 nCoV-19 vaccine (AZD1222) against SARS-CoV-2: an interim analysis of four randomised controlled trials in Brazil, South Africa, and the UK. *Lancet*. 2021;397:99-111.
35. Logunov DY, Dolzhikova I V, Shcheblyakov D V, Tukhvatulin AI, Zubkova O V, Dzharullaeva AS, et al. Safety and efficacy of an rAd26 and rAd5 vector-based heterologous prime-boost COVID-19 vaccine: an interim analysis of a randomised controlled phase 3 trial in Russia. *Lancet*. 2021;0(0).
36. *Resistance I on A. No Time To Wait: Securing the Future From Drug-Resistant Infections Report To the Secretary-General of the United Nations*. World Health Organisation. 2019. Disponibil: https://www.who.int/antimicrobial-resistance/interagency-coordination-group/IACG_final_report_EN.pdf?ua=1 [Accesat 6 februarie 2021].
37. Bloom DE, Black S, Salisbury D, Rappuoli R. Antimicrobial resistance and the role of vaccines. Vol. 115, *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America*. National 2018;115:12868-71.
38. Harro CD, Betts RF, Hartzel JS, Onorato MT, Lipka J, Smugar SS, et al. The immunogenicity and safety of different formulations of a novel Staphylococcus aureus vaccine (V710): Results of two Phase I studies. *Vaccine*. 2012;30(9):1729-36.
39. Fowler VG, Allen KB, Moreira ED, Moustafa M, Isgro F, Boucher HW, et al. Effect of an investigational vaccine for preventing Staphylococcus aureus infections after cardiothoracic surgery: A randomized trial. *JAMA - J Am Med Assoc*. 2013;309(13):1368-78.
40. Davidson HE. A vaccine to prevent herpes zoster and postherpetic neuralgia in older adults: Commentary. *Consult Pharm*. 2006;21(2):149-50. doi:abs/10.1056/NEJMoa051016
41. Lal H, Cunningham AL, Godeaux O, Chlibek R, Diez-Domingo J, Hwang S-J, et al. Efficacy of an Adjuvanted Herpes Zoster Subunit Vaccine in Older Adults. *N Engl J Med*. 2015;372(22):2087-96.
42. Tait DR, Hatherill M, Van Der Meeren O, Ginsberg AM, Van Brakel E, Salaun B, et al. Final Analysis of a Trial of M72/AS01 E Vaccine to Prevent Tuberculosis. *N Engl J Med*. 2019;381(25):2429-39.
43. Sharma P, Allison JP. The future of immune checkpoint therapy. *Science (80-)*. 2015;348(6230):56-61.

Date of receipt of the manuscript: 02/02/2021
Date of acceptance for publication: 18/03/2021

Ion BERDEU, ORCID ID: 0000-0001-7526-7306
Diana SPĂTARU, ORCID ID: 0000-0002-9938-3173
Angela PARASCHIV, ORCID ID: 0000-0003-0817-8316